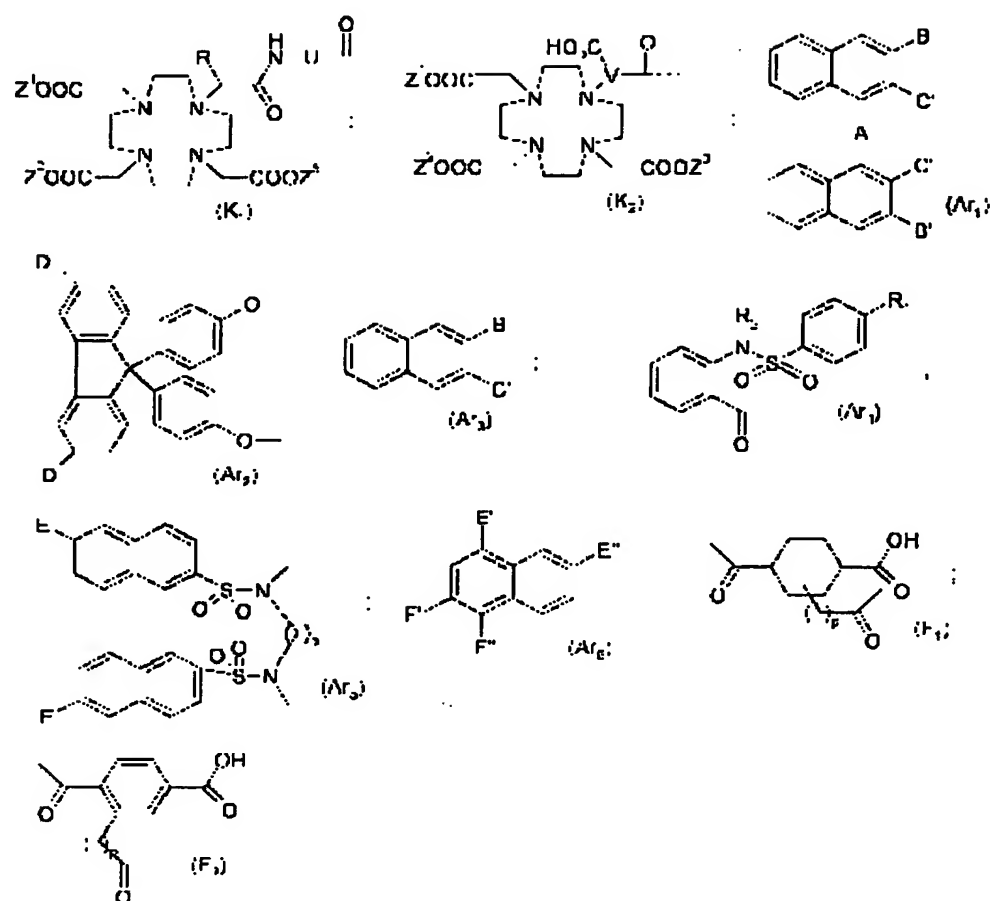


AN: PAT 2001-530516
TI: New aromatic-substituted tetraazacyclododecane-triacetic acid paramagnetic metal complex compounds, are useful as contrast agents for magnetic resonance imaging of necrotic or infarction tissue
PN: DE10002939-C1
PD: 20.09.2001
AB: NOVELTY - Polycyclic aromatic-substituted 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid metal complex derivatives (I) are new. DETAILED DESCRIPTION - Polycyclic aromatic-substituted 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid metal complex derivatives of formula Ar-(L-K)_n (I) are new. K = cyclic metal complex residue of formula (K1) or (K2); L = linker residue selected from NHNH and NH-terminated linear or branched, saturated or unsaturated 2-20C carbon chains (optionally interrupted by 1-6 O, 1 or 2 phenylene, 1 or 2 cyclohexylidene, 1 or 2 NHCO or CONH or 1 or 2 CH₂CONHNH or NHNHCOCH₂; and optionally substituted by 1 or 2 OH, 1 or 2 OMe or 1 or 2 COOH); n = 1 or 2; Ar = polycyclic aromatic residue of formula (Ar1) - (Ar6); A = direct bond, CH₂ or CH₂OCH₂; B' = H or CO (the two B' groups in (Ar1) being the same); C' = OH, O or OR (the two C' groups in (Ar1) being the same); R1 = 1-3C alkyl; D = OH or OR1; R2 = H, 1-6C alkyl or CH₂COOH; E, E', E'' = H, OR1 or N(R1)₂; p = 2-10; F', F'' = H, -CO-Q-CO- or a group of formula (F1) or (F2) (both bonded to K via the right-hand terminal), provided that one of F' and F'' is H; Q = 1,4-cyclohexylene, p-phenylene or 1,4-naphthylene; R = H or Me; Z1 - Z3 = 1 equivalent of a metal of atomic number 25, 26 or 58-70; U = linear or branched, saturated or unsaturated 1-10C carbon chain (optionally interrupted by 1-6 O, one phenylene, one cyclohexylidene or 1 or 2; and optionally substituted by 1 or 2 COOH, 1-3 OH, 1-3 OMe or alkoxy); V = phenylene, phenyleneoxymethyl (bonded to K via methyl) or linear or branched, saturated or unsaturated 1-10C carbon chain (optionally interrupted and optionally substituted as for U).
An INDEPENDENT CLAIM is included for the preparation of (I).;
USE - The use of (I) for the preparation of pharmaceutical compositions is claimed. In particular (I) are magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents, useful for imaging infarction and necrosis, e.g. of the myocardium. They can also be used for blood-pool imaging. In magnetic resonance tomography tests in rats with induced myocardial infarction, a single intravenous administration of N,N-bis-(1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane gadolinium complex 10-(1-carboxylate-1-(4-(3-oxapropionic acid)-phenyl)-methyl)-4,4'-methylene-N,N-bis-(3-methoxy-2-naphthoic acid)-tetrahydrazide disodium salt (Ia) at 100 micro mol/kg (as Gd) gave a clear image of infarction in the isolated hearts 24 hours later, with an enrichment factor in infarct tissue relative to normal myocardial tissue of 3.6. ADVANTAGE - (I) are well tolerated, non-phototoxic, chemically stable and completely excreted. They enrich in necrotic tissue but not the skin, and give good differentiation between healthy and necrotic/infarction tissue. They have high water-solubility, and give a broad 'time window' for measurements.
PA: (SCHD) SCHERING AG;
IN: EBERT W; NIEDBALLA U; PLATZEK J; SCHMITT-WILLICH H; WEINMANN H;
FA: DE10002939-C1 20.09.2001;
CO: DE;
IC: A61K-049/10; C07D-257/02;
MC: B05-A03; B07-D13; B12-K04A;
DC: B03;
FN: 2001530516.gif

PR: DE1002939 13.01.2000;

FP: 20.09.2001

UP: 26.03.2002





⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 100 02 939 C 1**

⑤① Int. Cl. 7:
C 07 D 257/02
A 61 K 49/10

⑳ Aktenzeichen: 100 02 939.6-44
㉔ Anmeldetag: 13. 1. 2000
㉕ Offenlegungstag: -
㉖ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 20. 9. 2001

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ **Patentinhaber:**
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② **Erfinder:**
Platzek, Johannes, Dr., 12621 Berlin, DE;
Schmitt-Willich, Heribert, Dr., 12161 Berlin, DE;
Niedballa, Ulrich, Dr., 14195 Berlin, DE; Ebert,
Wolfgang, Dr., 15831 Mahlow, DE; Weinmann,
Hanns-Joachim, Dr., 14129 Berlin, DE

⑤⑥ **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:**

DE 197 44 003 A1
WO 98 41 540 A1
WO 95 27 705 A1

⑤④ **Paramagnetische DOTA-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung für die Herstellung von
pharmazeutischen Mitteln**

⑤⑦ **Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen
Formel I**
 $\text{Ar}-(\text{L}-\text{K})_n$
worin
K einen cyclischen Metallkomplex,
L einen Linker,
Ar einen aromatischen Rest, der mindestens zwei aroma-
tische Ringe enthält und
n die Ziffern 1 oder 2 bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstel-
lung und ihre Verwendung zur Herstellung von pharma-
zeutischen Mitteln.

Gd
Fe

DE 100 02 939 C 1

DE 100 02 939 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt paramagnetische DOTA-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung für die Herstellung von pharmazeutischen Mitteln.

5 Detektion, Lokalisierung und Überwachung von Nekrosen oder Infarkten ist ein wichtiger Bereich in der Medizin. So ist der Myokardinfarkt nicht ein stationärer Vorgang, sondern ein dynamischer Prozess, der sich über einen längeren Zeitraum – Wochen bis Monate – erstreckt. Der Infarkt verläuft in Phasen, die nicht scharf voneinander getrennt, sondern überlappend sind. Die erste Phase, die Entwicklung des Myokardinfarktes, umfaßt die 24 Stunden nach dem Infarkt, in denen die Zerstörung sich wie eine Welle vom Subendocard zum Myocard ausbreitet. Die zweite Phase, der bereits bestehende Infarkt, umfaßt die Stabilisierung des Bereiches, in dem Faserbildung (Fibrose) als Heilprozess erfolgt. Die dritte Phase, der ausgeheilte Infarkt, beginnt, nachdem alles zerstörte Gewebe durch fibröses Narbengewebe ersetzt ist. In dieser Periode findet eine umfangreiche Restrukturierung statt.

Bis heute ist kein präzises und zuverlässiges Verfahren bekannt, das die aktuelle Phase eines Myokardinfarktes am lebenden Patienten bestimmbar macht. Für die Beurteilung eines Myocardinfarktes ist es von entscheidender Bedeutung zu wissen, wie groß der Anteil des bei dem Infarkt untergegangenen (verlorenen) Gewebes ist und an welcher Stelle der Verlust erfolgte, denn von dieser Kenntnis hängt die Art der Therapie ab. Infarkte erfolgen nicht nur im Myokard, sondern auch in anderen Geweben, besonders jedoch im Hirn.

Während der Infarkt in gewissem Umfang heilbar ist, können bei einer Nekrose, dem lokal begrenzten Gewebetod, nur die schädlichen Folgen für den Restorganismus verhindert oder wenigstens gemildert werden. Nekrosen können auf vielfache Weise entstehen: durch Verletzungen, Chemikalien, Sauerstoffdefizit oder Strahlung.

Wie beim Infarkt ist die Kenntnis von Umfang und Art einer Nekrose wichtig für das weitere ärztliche Vorgehen. Schon früh erfolgten daher Versuche, Detektion und Lokalisation von Infarkten und Nekrosen durch Einsatz von Kontrastmitteln bei nichtinvasiven Verfahren wie Szintigraphie oder MRI zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für das Nekroseimaging einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild.

So beschreiben Winkelman und Hayes in Nature, 200, 903 (1967), daß sich Mn-5,10,15,20-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)-porphyrin (TPPS) selektiv im nekrotischen Teil eines Tumors anreichert. Lyon et al., Magn. Res. Med. 4, 24 (1987) dagegen beobachteten, daß sich Mn-TPPS im Körper verteilt, und zwar in Niere, Leber, Tumor und nur zu einem geringen Teil in den Muskeln. Interessant ist dabei, daß die Konzentration im Tumor erst am 4. Tag ihr Maximum erreicht und das auch nur, nachdem die Autoren die Dosis auf 0,2 mmol/kg gesteigert hatten. Die Autoren sprechen daher auch von einer offenbar nichtspezifischen Aufnahme des TPPS in den Tumor.

Bockhorst et al. wiederum berichten in Acta Neurochir. 1994 [Suppl.] 60, 347, daß Mn-TPPS selektiv an Tumorzellen bindet. Foster et al., J. Nucl. Med. 26, 756 (1985) ihrerseits fanden, daß sich In-111-5,10,15,20-Tetrakis(4-N-methylpyridinium)-porphyrin (TMPyP) nicht im nekrotischen Teil, sondern in den lebenden Randschichten anreichert.

Daraus zu folgern, daß eine Porphyrin-Gewebe abhängige Wechselwirkung besteht, ist also nicht zwingend.

In Circulation, Vol. 90, No. 4, 1994, Part 2, Page 1468, Abstr. No. 2512, berichten Ni et al., daß sie mit einem Mn-Tetraphenyl-porphyrin (Mn-TTP) und einem Gd-Mesoporphyrin (in DE 42 32 925 Beispiel 1c) (Gd-MP) Infarktgebiete gut darstellen können.

Beide Substanzen sind Gegenstand der Anmeldung WO 95/31219. In DE 198 24 653 werden radioaktiv markierte Mesoporphyrin-IX-derivate als nekroseaffine Verbindungen beschrieben und für die Strahlentherapie eingesetzt.

Bei szintigraphischen Verfahren liegt die für diagnostische Zwecke eingesetzte Dosis im Nanomolbereich. Die Verträglichkeit der Substanzen spielt daher nur eine untergeordnete Rolle. Beim MR-imaging liegt die Dosis jedoch im Milimolbereich. Hier spielt die Verträglichkeit eine ganz entscheidende Rolle.

Die für MnTTP bzw. MnTPPS bestimmten geringen akuten Verträglichkeiten (LD50) schließen ihre Verwendung am Menschen aus.

Hinzu kommt, daß Porphyrine – wie auch z. B. Gd-Mesoporphyrin – dazu neigen, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung und Verfärbung führt. Diese Effekte können Tage, ja sogar Wochen andauern. Bei szintigraphischen Verfahren würde dieser Effekt infolge der geringen Dosis ohne Bedeutung sein. Gegen eine breite Anwendung szintigraphischer Verfahren spricht jedoch, daß die Auflösung einer Gamma-Kamera sehr viel geringer als die ist, die beim MR-imaging zu erreichen ist.

Für das MR-imaging des Myocardinfarktes fanden auch die Gd-Komplexe der DTPA (K. Bockhorst et al., Acta Neurochir. (1997) Suppl., 60: 347–349); De Roos et al., Radiology 1989; 172: 717–720) und ihres Bis(methylamids) (M. Saeed et al., Radiology, 1992; 182: 675–683) Verwendung. Es zeigte sich, daß beide Kontrastmittel nur in einem engen Zeitfenster eine Differenzierung zwischen gesundem und infarziertem Gewebe ermöglichen. Vergleichbare Resultate wurden auch mit der Manganverbindung der DTPA (Immunomedics, WO 94/22490) und der DPDP (Radiology 1989; 172: 59–64) erreicht.

Eine deutliche Verbesserung erzielten Weissleder et al., Radiology 1992; 182: 675–683, die Antimyosin an Eisenoxide (MION) koppelten. Aufgrund seiner spezifischen Struktur ist dieses Kontrastmittel nicht für das Nekroseimaging geeignet.

Es besteht daher der dringende Bedarf, Verbindungen für das MR-Infarkt- und Nekroseimaging zu haben die:
sehr gut verträglich sind,
nicht phototoxisch sind,
chemisch stabil sind,
vollständig ausgeschieden werden,
sich in Nekrosen anreichern,
sich nicht in der Haut anreichern,
eine hohe Relaxivität besitzen,
eine hohe Wasserlöslichkeit zeigen,

ein weites Zeitfenster für die Messung liefern,
eine gute Differenzierung zwischen gesundem
und nekrotischem/infarziertem Gewebe ermöglichen.

Die Aufgabe der Erfindung wird überraschenderweise gelöst durch die Verbindungen der allgemeinen Formel I

Ar-(L-K)n (I)

worin

K: einen cyclischen Metallkomplex,

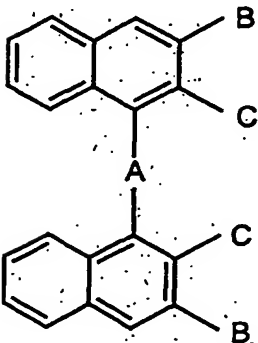
L: einen Linker,

Ar: einen aromatischen Rest, der mindestens zwei aromatische Ringe enthält,

n: die Ziffern 1 oder 2 bedeutet,

wobei

Ar bevorzugt für einen Rest



mit der Bedeutung

A: eine direkte Bindung,

eine Methylengruppe -CH₂-,

eine Dimethylenethergruppe -CH₂-O-CH₂-,

B: ein Wasserstoffatom,

eine Carbonylgruppe -CO-,

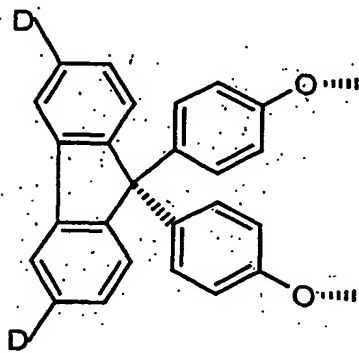
C: eine Hydroxylgruppe -OH,

eine Sauerstofffunktion -O-,

eine Ethergruppe -OR¹, worin R¹ einen Alkylrest mit 1-3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei die Substituenten B und C im Molekül jeweils identisch sind,

für einen Rest

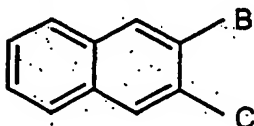


mit der Bedeutung

D: ein Wasserstoffatom,

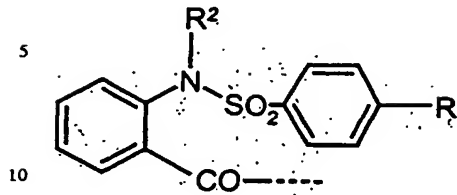
eine Ethergruppe -OR¹, mit R¹ in der oben genannten Bedeutung,

für einen Rest



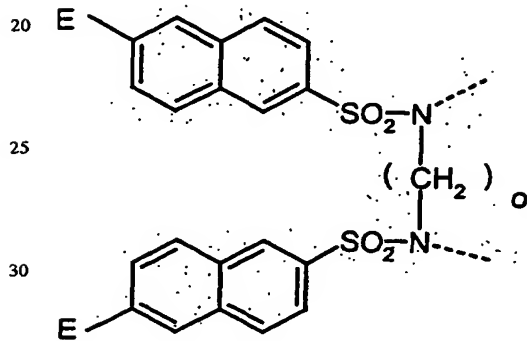
mit der Bedeutung

B und C wie oben beschrieben,
für einen Rest



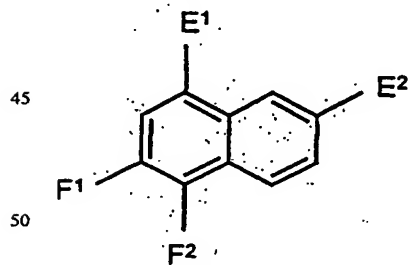
mit der Bedeutung

15 R^1 : wie oben beschrieben,
 R^2 : ein Wasserstoffatom,
eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe,
einen Essigsäurerest $-CH_2CO_2H$,
für einen Rest



35 mit der Bedeutung

E: ein Wasserstoffatom,
eine Ethergruppe $-OR^1$,
eine Dialkylaminogruppe $N(R^1)_2$, wobei R^1 die oben genannte Bedeutung hat,
o: eine Zahl zwischen 2-10,
40 für einen Rest

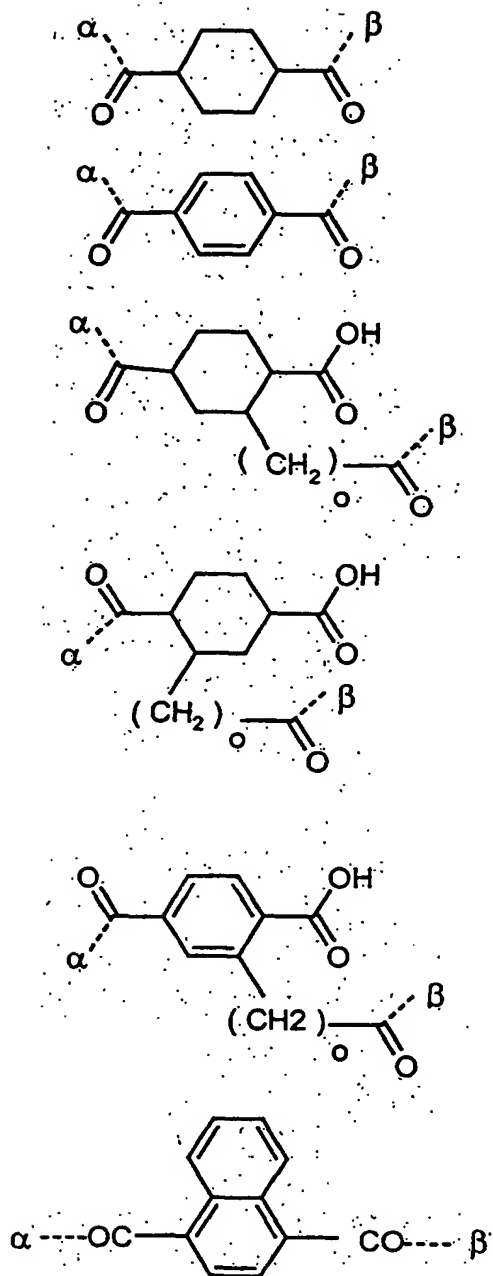


mit der Bedeutung

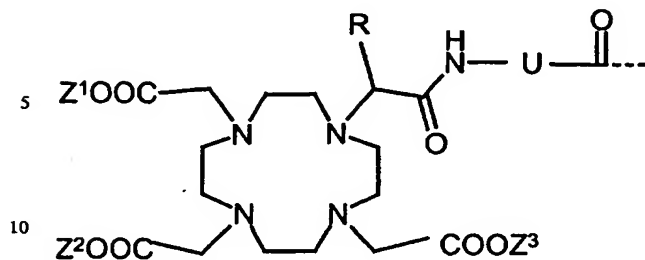
55 E^1 , E^2 : unabhängig voneinander in der Bedeutung von E,
 F^1 , F^2 : unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom H oder die Reste

60

65



mit o in der oben genannten Bedeutung,
 und der Maßgabe, daß einer der Substituenten F^1 oder F^2 für ein Wasserstoffatom steht und daß α die Bindungsstelle in
 Richtung zum Aromaten und β die Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex bezeichnet,
 K: bevorzugt für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II



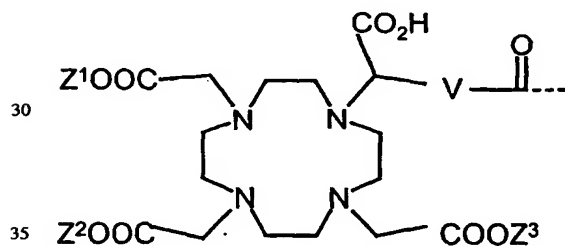
(II)

mit der Bedeutung

R: ein Wasserstoffatom,
eine Methylgruppe,

Z¹, Z², Z³: ein Metallionenequivalent der Ordnungszahlen 25, 26 sowie 58-70,

20 U: eine C₁-C₁₀-Kohlenstoffkette, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, gegebenenfalls durch 1-2 Sauerstoffatome, durch eine Phenylengruppe, durch eine Cyclohexylidengruppe, durch ein oder zwei Gruppen -NH-CO- oder -CONH- unterbrochen, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei -CO₂H-Gruppen, mit ein bis drei Hydroxylgruppen, ein bis drei Methoxy- oder Alkoxygruppen, oder für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel III



(III)

mit der Bedeutung

Z¹, Z², Z³: wie oben angegeben,

40 V: eine Phenyl-, Phenylenoxymethyl-, -δ-C₆H₄-O-CH₂-γ-Gruppe, wobei γ die Bindungsstelle in Richtung zum Aromaten und δ die Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex angibt, eine C₁-C₂₀-Kohlenstoffkette, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, gegebenenfalls unterbrochen durch ein bis zwei Sauerstoffatome, durch eine Phenylengruppe, durch eine Cyclohexylidengruppe, durch ein oder zwei Gruppen -NH-CO- oder -CONH-, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei -CO₂H-Gruppen mit ein bis drei Hydroxylgruppen, ein bis drei Methoxy- oder Alkoxygruppen, L für einen Linker in der Bedeutung einer Hydrazingruppe -NHNH-, einer C₂-C₂₀-Kohlenstoffkette mit terminalen -NH-, die linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann und gegebenenfalls durch 1-6 Sauerstoffatome, 1-2 Phenylengruppen, durch 1-2 Cyclohexylidengruppen, durch 1-2 Gruppen -NH-CO- oder -CONH-, durch 1-2 Gruppen -CH₂CONHNH- oder -NHNHCOCH₂- unterbrochen und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Hydroxylgruppen, mit 1-2 Methoxygruppen, mit 1-2 Carboxygruppen, steht, wobei gegebenenfalls im Molekül vorhandene Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen.

55 Bevorzugte Reste für L sind:

-NH-NH-

γ-CH₂-CONH-NH-δ

-NH-CH₂CH₂-NH-

-NHCH₂CH₂CH₂CH₂-NH-

60 -NH-(CH₂)₃-NH-

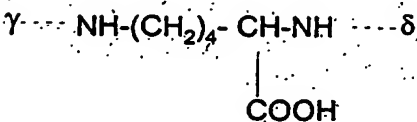
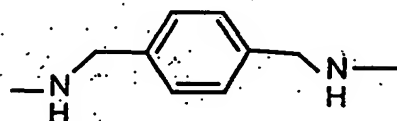
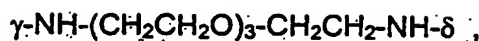
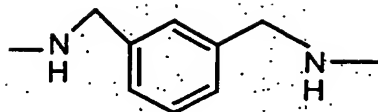
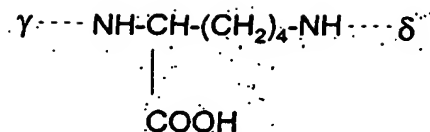
-NH-(CH₂)₅-NH-

-NH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-

γ-NH-(CH₂)ₖ-CONH-(CH₂)ₘ-NH-δ mit k = 1-10; m = 0-10,

γ-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-δ

65



Bevorzugt steht U für die Gruppe:

- CH₂-
- CH₂CH₂-
- C₆H₄-
- CH₂-O-CH₂CH₂-

Besonders bevorzugt ist dabei die -CH₂-Gruppe.

Bevorzugt steht V für eine Gruppe:

- CH₂-O-C₆H₄-
- C₆H₄-
- CH₂CH₂-
- CH₂-

Die erfindungsgemäßen Verbindungen erfüllen die Anforderungen (s. o.), die an Diagnostika für das Nekrose- und Infarkt Imaging zu stellen sind.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Komplexe gegenüber den bislang bekannten, strukturell ähnlichen Verbindungen eine deutlich höhere Relaxivität. Da die Relaxivität als ein Maß für die Kontrastmittelwirksamkeit einer Verbindung angesehen werden kann, gelingt bei Verwendung der erfindungsgemäßen Komplexe im Bereich der NMR-Diagnostik eine vergleichbare, positive Signalbeeinflussung schon bei einer niedrigen Dosis. Dadurch vergrößert sich der Sicherheitsabstand signifikant, für den als Richtwert das Produkt aus Relaxivität und Verträglichkeit angesehen werden kann.

Gewünschtenfalls können die Carboxylgruppen, die nicht für die Komplexierung der Metallionen benötigt werden, als Ester, als Amide oder als Salze anorganischer oder organischer Basen vorliegen. Geeignete Esterreste sind solche mit 1 bis 6 C-Atomen, vorzugsweise die Ethylester. Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithium- und das Kaliumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin. Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin, insbesondere das Meglumin.

Zur Anwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in der NMR-Diagnostik muß das Zentralion des Komplexes K paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und drei-wertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 25, 26 und 58-70.

Bevorzugt sind Eisen, Mangan und Gadolinium.

Besonders bevorzugt ist das Gadolinium.

Bei Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie können Komplexe mit den Radioisotopen der Elemente der

DE 100 02 939 C 1

Ordnungszahlen 27, 29, 31, 32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77 verwendet werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

Ar(L-K) (I)

erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV

Ar(L-H)_n (IV)

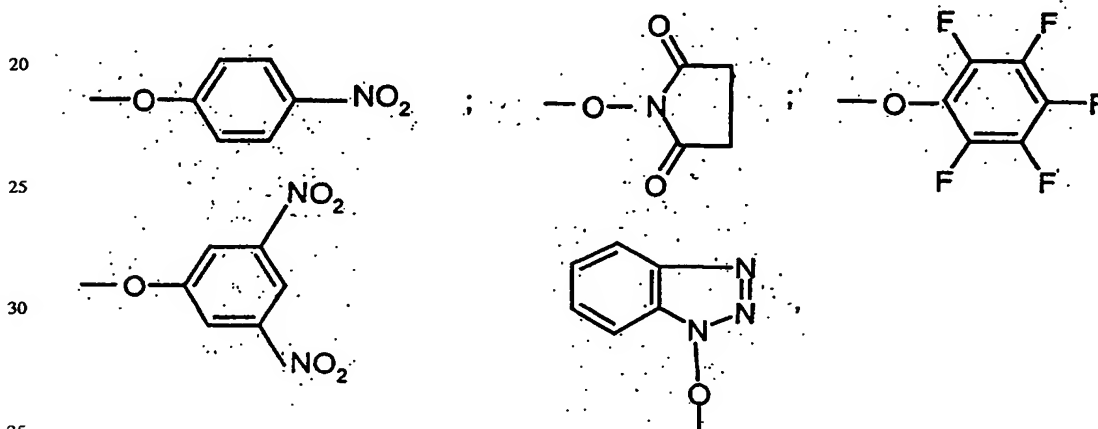
mit Komplexen oder Komplexbildnern der allgemeinen Formel V

K-X* (V)

worin

Ar, L, K und n die bereits beschriebene Bedeutung haben und

X* für eine Hydroxylgruppe oder eine die Carbonsäure aktivierende Gruppe wie z. B.



steht.

Die Umsetzung erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung aus Aktivester und Amin wie sie beispielsweise in WO 98/24775 beschrieben wird. Hierdurch werden Metallocarbonsäureamide aus Säure und Amin gegebenenfalls ohne Isolation der Aktivester erhalten.

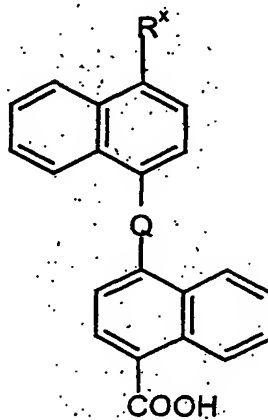
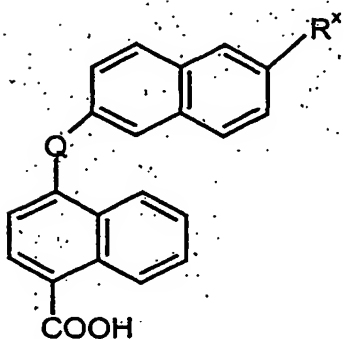
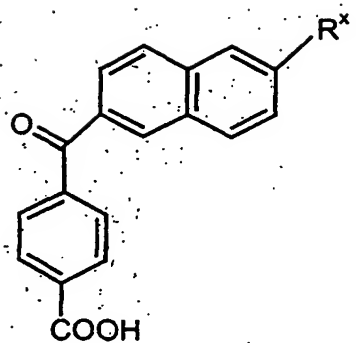
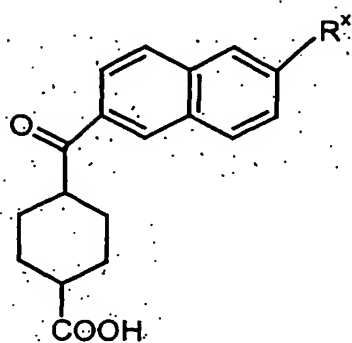
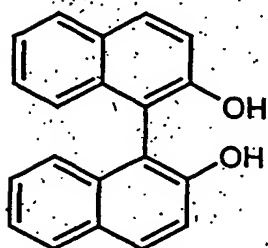
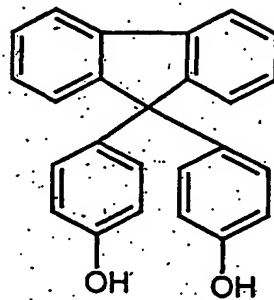
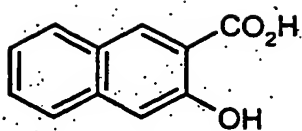
Dabei wird ein Gemisch aus Metallkomplexcarbonsäure und mindestens einem lösungsvermittelnden Stoff in Dimethylsulfoxid mit einem wasserabspaltenden Reagenz, gegebenenfalls unter Zusatz eines Kupplungs-Hilfsstoffes, vorbehandelt und anschließend mit einem Amin umgesetzt.

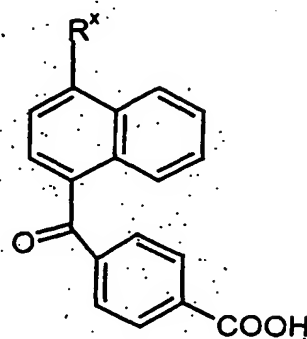
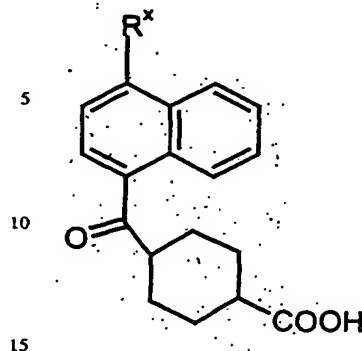
Die Umsetzung von IV und V zu I kann auch so erfolgen, daß man den Komplexbildner in geschützter Form vorliegen hat, die Kupplung zu I durchführt und dann nach Abspaltung der Schutzgruppen das Metall einführt.

Die Einführung der gewünschten Metallionen erfolgt in der Weise, wie sie z. B. in den Patentschriften EP 71564, EP 130934 und DE-34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der gewünschten Ordnungszahlen in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit einer Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des Komplexbildners der allgemeinen Formeln II oder III (mit Z¹-Z³ in der Bedeutung von Wasserstoffatomen) umsetzt.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0° bis 50°C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z. B. tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991].

Zur Herstellung der aromatischen Amine der allgemeinen Formel IV geht man aus von Aromaten enthaltenden Carbonsäuren bzw. Hydroxyverbindungen die zum Teil käuflich erhältlich sind.





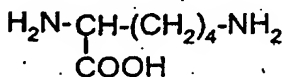
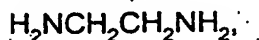
$R^* = -OCH_3, -N(CH_3)_2,$
 $Q = NH, O, CO, SO, SO_2, S.$

Soweit die Aromaten enthaltenden Carbonsäuren nicht käuflich sind, werden sie durch dem Fachmann bekannte Verfahren hergestellt, z. B. durch Acylierung von Naphthalinen durch entsprechende Acylchloride in Gegenwart von Lewis-Säuren (z. B. Pivsa-Art et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1703–1707 (1994), oder durch Grignard-Reaktionen der entsprechenden käuflichen Brom-Naphthaline (z. B. Kharasch, M. S. und Reinmuth, O. Grignard Reactions of Nonmetallic Substances Constable and Company, Ltd. Prentice-Hall Inc., 1954).

Für die Einführung des Restes R^* in der Bedeutung von Dialkylamino-, siehe beispielsweise Hoeve, W. et al., J. Org. Chem. 58, 5101–5106 (1993).

Für die Umsetzung der Aromaten enthaltenden Carbonsäure zu den Edukten der allgemeinen Formel IV sei auf die dem Fachmann bekannten Methoden [z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band 15/2 (1974)] verwiesen.

Als Diamine seien beispielhaft genannt



Im Falle der Hydroxyverbindungen werden diese nach literaturbekannten Methoden z. B. (Houben-Weyl, Band VI/3, Teil A, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965) durch Alkylierung mit z. B. Halogencarbonsäuren in die entsprechenden Ethercarbonsäuren umgewandelt, die anschließend wie oben beschrieben in die gewünschten Edukte der Formel IV umgesetzt werden.

Die Synthese der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel V wird in der WO 98/24774 beschrieben.

Die Herstellung der die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen enthaltenden pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen – gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze – in wäßrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie z. B. Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie z. B. Diethylentriaminpentaessigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie z. B. Natriumchlorid oder, falls erforderlich, Antioxidantien wie z. B. Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen enthaltenden Mittel in Wasser oder in physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) (z. B. Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensid(en) (z. B. Lecithine, Tween®, Myrj®) und/oder Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen enthaltenden pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexsalzes.

Die die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen enthaltenden pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 20 µmol/L bis 200 mmol/L des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von 1 µmol bis 2 mmol/kg Körpergewicht dosiert, sowohl in ihrer Anwendung für das Nekrose- und Infarkt-MR-Imaging als auch für die Therapiekontrolle mittels MRI-Diagnostik. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt oder werden mit den Methoden der interventionellen Radiologie appliziert.

Die die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen enthaltenden Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Mittel für MRI-Kontrastmittel. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten. 5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind auch zur Darstellung des Intravasalraums (blood-pool) geeignet.

Die gute Wasserlöslichkeit der die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen enthaltenden Mittel erlaubt es hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten ist und die Verdünnung durch Körperflüssigkeit ausgeglichen wird. Weiterhin weisen die die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen enthaltenden Mittel nicht nur eine hohe Stabilität in vitro auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität in vivo, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen nicht konvalent gebundenen – an sich giftigen – Ionen innerhalb der Zeit, in der die Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, zu vernachlässigen ist. 10

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert. 15

Beispiel 1

N-[1.4.7-Tris(carboxylatomethyl)-1.4.7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-N'-[(3-hydroxy)-2-naphthoesäure]dihydrazid 20

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA, DE 196 52 386), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 6,42 g (31,76 mmol) 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 21,46 g (83% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs. 25 30

Wassergehalt: 7,8%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,27; H 4,71; Gd 19,32; N 12,05;

Gefunden:

C 44,41; H 4,82; Gd 19,20; N 11,96. 35

Beispiel 2

N-[1.4.7-Tris(carboxylatomethyl)-1.4.7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-N'-[(3-methoxy)-2-naphthoesäure]dihydrazid 40

Zu 5 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1, gelöst in 30 ml Wasser, gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt. 45

Ausbeute: 4,98 g (98% der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 9,1%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,97; H 4,87; Gd 18,99; N 11,84;

Gefunden:

C 45,10; H 5,00; Gd 19,18; N 11,97. 50

Beispiel 3

N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-Säure]-4,4'-methylen-N,N'-bis[(3-hydroxy)-2-naphthoesäure]-Tetrahydrazid 55

10 g (12,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 werden zusammen mit 50 ml Essigsäure/50 ml Wasser, 20 g (243,8 g mmol) Natriumacetat und 0,37 g (12,3 mmol) Formaldehyd (als 30%ige wässrige Lösung) 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit 10%iger aqu. Natronlauge auf pH 7,5 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt. 60

Ausbeute: 7,65 g (76% der Theorie) eines farblosen amorphen Pulvers.

Wassergehalt: 7,4%. 65

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,68; H 4,67; Gd 19,18; N 11,96;

Gefunden:

5 C 44,80; H 4,78; Gd 19,03; N 12,10.

Beispiel 4

10 N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-4,4'-methylen-N,N'-bis[(3-methoxy)-2-naphthoesäure]-Tetrahydrazid

Zu 5,03 g (3,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3, gelöst in 30 ml Wasser, gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18

15 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute: 4,92 g (96% der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,1%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

20 C 45,37; H 4,83; Gd 18,86; N 11,76;

Gefunden:

C 45,51; H 4,94; Gd 19,01; N 11,61.

Beispiel 5

25 N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-pentan-5-yl)-säure]-N'-[(3-hydroxy)-2-naphthoesäure]-dihydrazid

19,56 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 6,42 g (31,76 mmol) 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere

35 Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 21,59 g (85% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,4%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

40 C 43,55; H 4,54; Gd 19,66; N 12,26;

Gefunden:

C 43,41; H 4,61; Gd 19,50; N 12,40.

Beispiel 6

45 N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-pentan-5-yl)-säure]-N'-[(3-methoxy)-2-naphthoesäure]-dihydrazid

Zu 4,91 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5, gelöst in 30 ml Wasser, gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute: 4,85 g (97% der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 6,8%.

55 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,27; H 4,71; Gd 19,32; N 12,05;

Gefunden:

C 44,40; H 4,82; Gd 19,49; N 12,16.

60

Beispiel 7

65 N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-pentan-5-yl)-säure]-4,4'-methylen-N,N'-bis[(3-hydroxy)-2-naphthoesäure]-tetrahydrazid

9,83 g (12,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5 werden zusammen mit 50 ml Essigsäure/50 ml Wasser, 20 g (243,8 g mmol) Natriumacetat und 0,37 g (12,3 mmol) Formaldehyd (als 30%ige wässrige Lösung) 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit 10%iger aqu. Natronlauge auf pH 7,5 und dampft im

DE 100 02 939 C 1

Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute: 7,23 g (73% der Theorie) eines farblosen amorphen Pulvers.

Wassergehalt: 8,3%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 43,97; H 4,50; Gd 19,51; N 12,17;

Gefunden:

C 44,08; H 4,62; Gd 19,67; N 12,28.

5

10

Beispiel 8

N',N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-pentan-5-yl)-säure]-4,4-methylen-N,N'-bis[(3-methoxy)2-naphthoesäure]-tetrahydrazid

15

Zu 4,95 g (3,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7, gelöst in 30 ml Wasser, gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

Ausbeute: 4,78 g (95% der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

20

Wassergehalt: 7,8%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,68; H 4,67; Gd 19,18; N 11,96;

Gefunden:

C 44,75; H 4,80; Gd 19,02; N 12,04.

25

Beispiel 9

N-[1.4.7-Tris(carboxylatomethyl)-1.4.7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-N'-[(3-ethoxy)-2-naphthoesäure]-dihydrazid

30

Zu 5 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1, gelöst in 30 ml Wasser, gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,23 g (8 mmol) Diethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

35

Ausbeute: 4,89 g (96% der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,1%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,86; H 5,10; Gd 18,95; N 11,81;

Gefunden:

C 44,74; H 5,21; Gd 19,16; N 11,96.

40

Beispiel 10a

45

2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyl-essigsäuremethylester

Zu 200 g (1,204 mol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester, 212 g (2 mol) Natriumcarbonat in 2000 ml Aceton gibt man 233,8 g (1,4 mol) 2-Bromessigsäure-Ethylester und kocht 5 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester = 15 : 1).

50

Ausbeute 288,5 g (95% der Theorie) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 61,90; H 6,39;

Gefunden:

C 62,05; H 6,51.

55

Beispiel 10b

60

2-Brom-2-[4-(oxapropionsäureethylester)]-phenyl-essigsäuremethylester

Zu 285 g (1,13 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a, gelöst in 2000 ml Tetra-Chlorkohlenstoff, gibt man 201 g (1,13 mol) N-Bromsuccinimid und 100 ml Dibenzoylperoxid. Man kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, filtriert das ausgefallene Succinimid ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: n-Hexan/Aceton = 15 : 1).

65

Ausbeute: 359,2 g (96% der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 47,15; H 4,57; Br 24,16;

Gefunden:

5 C 47,28; H 4,47; Br 24,30.

Beispiel 10c

2-(1,4,7,10-Tetraazacyclododec-1-yl)-2-[4-(3-oxapropionsäureethylester)]-phenyl-essigsäuremethylester

10

Zu 603 g (3,5 mol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan in 6000 ml Chloroform gibt man 350 g (1,057 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit 3000 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe => 10d eingesetzt.

15 Ausbeute: 448 g (quantitativ) eines zähen, gelblichen Öls.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 59,70; H 8,11; N 13,26;

Gefunden:

20 C 59,84; H 8,25; N 13,20.

Beispiel 10d

2-[1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-10-yl]-2-[4-(3-oxapropionsäure)]-phenyl-essigsäure

25

445 g (1,053 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 10c und 494 g (5,27 mol) Chloressigsäure werden in 4000 ml Wasser gelöst. Man stellt mit 30%iger Natronlauge auf pH 10. Es wird auf 70°C erhitzt und der pH durch Zugabe von 30%iger Natronlauge bei pH 10 gehalten. Man rührt 8 Stunden bei 70°C. Anschließend stellt man auf pH 13 und kocht 30 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von konz. Salzsäure auf pH 1 gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 4000 ml Methanol aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur ausgerührt. Man filtriert vom ausgefallenem Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und reinigt den Rückstand an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Ethanol/Acetonitril).

Ausbeute: 403 g (69% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,2%.

35 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 51,98; H 6,18; N 10,10;

Gefunden:

C 52,15; H 6,29; N 10,22.

40

Beispiel 10e

2-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododec-10-yl-Gd-Komplex]-2-[4-(3-oxapropionsäure)]-phenyl-essigsäure

45

Zu 400 g (721,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10d in 2000 ml Wasser gibt man 130,73 g (360,65 mmol) Gadoliniumoxid und rührt 5 Stunden bei 90°C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 511 g (quantitativ) eines amorphen, farblosen Pulvers.

Wassergehalt: 11,0%.

50 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 40,67; H 4,41; Gd 22,19; N 7,98;

Gefunden:

C 40,80; H 4,52; Gd 22,03; N 7,78.

55

Beispiel 10f

N-(1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7 10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-[1-carboxylat-1-[3-oxapropionsäure)]-phenyl]-methyl)-N'-[3-(hydroxy)-2-naphthoesäure]-dihydrazid, Natriumsalz

60

22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e, 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 6,42 g (31,76 mmol) 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2 N Natronlauge auf pH 7,4 gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 25,0 g (86% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

65

Wassergehalt: 10,3%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 45,95; H 4,19; Gd 17,19; N 9,19; Na 2,51;

Gefunden:

C 46,11; H 4,27; Gd 17,08; N 9,27; Na 2,60.

5

Beispiel 11

N-(1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-[1-carboxylat-1-[3-oxapropionsäure]-phenyl]-methyl-N'-[3-(methoxy)-2-naphthoesäure]-dihydrazid, Natriumsalz

10

Zu 5,62 g (6,14 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10f, gelöst in 30 ml Wasser, gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

15

Ausbeute: 5,48 g (96% der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,9%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 46,55; H 4,34; Gd 16,93; N 9,05; Na 2,47;

Gefunden:

C 46,40; H 4,44; Gd 17,07; N 9,15; Na 2,58.

20

Beispiel 12

25

N-Bis-(1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-<1-carboxylat-1-[4-(3-oxapropionsäure)-phenyl]-methyl)-4,4'-methylen-N,N-bis[(3-hydroxy)-2-naphthoesäure]-tetrahydrazid, Dinatriumsalz

11,24 g (12,29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10f werden zusammen mit 50 ml Essigsäure/50 ml Wasser, 20 g (243,8 g mmol) Natriumacetat und 0,37 g (12,3 mmol) Formaldehyd (als 30%ige wässrige Lösung) 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, stellt mit 10%iger aqu. Natronlauge auf pH 7,5 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

30

Ausbeute: 8,04 g (71% der Theorie) eines farblosen amorphen Pulvers.

35

Wassergehalt: 7,3%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 46,30; H 4,16; Gd 17,07; N 9,13; Na 2,50;

Gefunden:

C 46,46; H 4,24; Gd 17,20; N 9,21; Na 2,61.

40

Beispiel 13

N,N-Bis(1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-<1-carboxylat-1-[4-(3-oxapropionsäure)-phenyl]-methyl)-4,4'-methylen-N,N-bis[(3-methoxy)-2-naphthoesäure]-tetrahydrazid, Dinatriumsalz

45

Zu 5,65 g (3,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12, gelöst in 30 ml Wasser, gibt man 2,12 g (20 mmol) Natriumcarbonat. Bei 0°C tropft man 1,01 g (8 mmol) Dimethylsulfat zu und rührt anschließend 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt mit konz. Salzsäure auf pH 7,4 und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran) gereinigt.

50

Ausbeute: 5,45 g (95% der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 9,2%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 46,89; H 4,31; Gd 16,82; N 8,99; Na 2,46;

Gefunden:

C 47,00; H 4,45; Gd 16,99; N 9,09; Na 2,57.

55

Beispiel 14a

60

2-Toluolsulfonylamino-benzoesäuremethylester

Zu 50 g (331 mmol) Anthranilsäuremethylester, gelöst in 200 ml Pyridin, gibt man bei 0°C 66,73 g (350 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid. Man rührt 6 Stunden bei 0°C. Die Lösung wird in 1500 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wird aus wenig Methanol umkristallisiert.

65

Ausbeute: 93,0 g (92% der Theorie) eines kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 59,00; H 4,95; N 4,59; S 10,50;

Gefunden:

5 C 59,15; H 5,07; N 4,71; S 10,62.

Beispiel 14b

2-Toluolsulfonylamino-benzoesäurehydrazid

10

20 g (65,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a werden in 500 ml siedendem Methanol gelöst und in der Siedehitze 10,494 g (327 mmol) Hydrazin zugegeben. Man kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol.

Ausbeute: 18,26 g (91% der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

15

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 54,89; H 5,26; N 13,72; S 10,47;

Gefunden:

C 55,01; H 5,40; N 13,88; S 10,35.

20

Beispiel 14c

N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-N-[(2-toluolsulfonylamino)-benzoesäure]-dihydrazid

25

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (GD-Gly-Me-DOTA), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 9,63 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 23,62 g (81% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

35

Wassergehalt: 7,8%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 43,17; H 4,83; Gd 17,13; N 12,21; S 3,49;

Gefunden:

40

C 43,30; H 4,96; Gd 17,28; N 12,30; S 3,40.

Beispiel 15a

4,4'-Di(naphth-3-oxysäuremethylester)

45

25 g (87,31 mmol) 1,1'-Bi-2-naphthol und 37 g (349 mmol) Natriumcarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei 60°C tropft man 29,38 g (192 mmol) 2-Bromessigsäuremethylester zu und rührt 8 Stunden bei 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert vom Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 25 : 1).

50

Ausbeute: 34,95 g (93% der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 72,55; H 5,15;

Gefunden:

55

C 72,69; H 5,26.

Beispiel 15b

4,4'-Di(naphth-3-oxysäurehydrazid)

60

20 g (46,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a werden in 500 ml siedendem Methanol gelöst und in der Siedehitze 14,9 g (465 mmol) Hydrazin zugegeben. Man kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol.

Ausbeute: 17,0 g (85% der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

65

Berechnet:

C 66,97; H 5,15; N 13,02;

Gefunden:

C 67,18; H 5,22; N 13,16.

DE 100 02 939 C 1

Beispiel 15c

N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-4,4'-di(naphth-3-oxyessigsäure)-tetrahydrazid

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 6,80 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 22,21 g (85% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 9,2%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 45,03; H 4,75; Gd 19,02; N 11,86;

Gefunden:

C 45,18; H 4,90; Gd 19,25; N 12,01.

Beispiel 16

N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-3-aza-4-oxo-pentan-5-yl)-säure]-4,4'-di(naphth-3-oxyessigsäure)-tetrahydrazid

19,56 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 6,8 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 22,35 g (87% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 8,7%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,33; H 4,59; Gd 19,34; N 12,06;

Gefunden:

C 44,17; H 4,66; Gd 19,50; N 12,20.

Beispiel 17

N,N-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-1-carboxylat-1-[4-(3-oxypropionsäure)]-phenyl-methyl]-4,4'-di(naphth-3-(oxyessigsäure))-tetrahydrazid, Dinatriumsalz

22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e, 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 6,80 g (15,8 mmol) 2-Hydroxy-3-naphthoesäurehydrazid zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2 N Natronlauge auf pH 7,4 gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 24,93 g (85% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,9%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 46,60; H 4,24; Gd 16,95; N 3,06; Na 2,48;

Gefunden:

C 46,44; H 4,31; Gd 17,08; N 9,15; Na 2,55.

Beispiel 18a

9,9-Bis(4-methoxycarbonylmethoxy)phenyl]-fluoren

30,6 g (87,31 mmol) 9,9-Bis(4-hydroxyphenyl)-fluoren und 37 g (349 mmol) Natriumcarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei 60°C tropft man 29,38 g (192 mmol) 2-Bromessigsäuremethylester zu und rührt 8 Stun-

DE 100 02 939 C 1

den bei 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert vom Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 25 : 1).

Ausbeute: 40,59 g (94% der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

5 Berechnet:

C 75,29; H 5,30;

Gefunden:

C 75,40; H 5,38.

10

Beispiel 18b

9,9-Bis[4-hydrazinocarboxylmethoxy]-phenyl]-fluoren

23 g (46,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 500 ml siedendem Methanol gelöst und in der Siedehitze 14,9 g (465 mmol) Hydrazin zugegeben. Man kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol.

Ausbeute: 18,61 g (81% der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

Berechnet:

20 C 70,43; H 5,30; N 11,33;

Gefunden:

C 70,56; H 5,41; N 11,46.

Beispiel 18c

25

N,N-[9,9-Bis(-phenoxyessigsäure)-fluoren]-N',N'-bis[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-tetrahydrazid

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 7,81 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 23,34 g (86% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 9,6%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

40 Berechnet:

C 46,84; H 4,81; Gd 18,31; N 11,41;

Gefunden:

C 46,98; H 4,90; Gd 18,17; N 11,52.

45

Beispiel 19

N,N-[9,9-Bis(4-phenoxyessigsäure)-fluoren]-N',N'-bis(1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(1-carboxylat-1-[4-(3-oxapropionsäure)]-phenyl)-methyl)-tetrahydrazid, Dinatriumsalz

22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e, 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 7,81 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2 N Natronlauge auf pH 7,4 gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 26,4 g (87% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,9%.

60 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 48,17; H 4,30; Gd 16,38; N 8,75; Na 2,39;

Gefunden:

C 48,30; H 4,39; Gd 16,50; N 8,86; Na 2,51.

65

DE 100 02 939 C 1

Beispiel 20a

Ethylendiamin-N,N'-bis(2-naphthalinsulfonsäureamid)

Zu 20 g (333 mmol) 1,2-Diaminoethan, gelöst in 500 ml Pyridin, gibt man bei 0°C 166 g (732 mmol) 2-Naphthalin-sulfonsäurechlorid. Man rührt 6 Stunden bei 0°C. Die Lösung wird in 2000 ml Wasser gegossen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wird aus wenig Methanol umkristallisiert. 5

Ausbeute: 127,9 g (94% der Theorie) eines kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 64,69; H 4,93; N 6,86; S 7,85;

Gefunden:

C 64,54; H 5,02; N 6,98; S 7,99.

10

Beispiel 20b

3,6-Diaza-3,6-bis(2-naphthalinsulfonyl)-octan-1,8-dicarbonsäuredimethylester

30 g (73,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a und 40,63 g (294 mmol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Dimethylformamid vorgelegt. Bei 60°C tropft man 24,78 g (162 mmol) 2-Bromessigsäuremethylester zu und rührt 8 Stunden bei 60°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert vom Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 25 : 1). 20

Ausbeute: 37,36 g (87% der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 57,52; H 4,83; N 4,79; S 10,97;

Gefunden:

C 57,66; H 4,92; N 4,68; S 11,08.

25

Beispiel 20c

3,6-Diaza-3,6-bis(2-naphthalinsulfonyl)-octan-1,8-dicarbonsäure-bishydrazid

27,16 g (46,46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 500 ml siedendem Methanol gelöst und in der Siedehitze 14,9 g (465 mmol) Hydrazin zugegeben. Man kocht 6 Stunden unter Rückfluß. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol. 35

Ausbeute: 23,1 g (85% der Theorie) eines farblosen, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 53,41; H 4,83; N 14,37; S 10,97;

Gefunden:

C 53,54; H 4,94; N 14,51; S 11,13.

40

Beispiel 20d

N,N-[3,6-Diaza-3,6-bis(2-naphthalinsulfonyl)-octan-1,8-dicarbonsäure]-N',N'-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure]-tetrahydrazid

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 9,24 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20c zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 24,85 g (87% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs. 50

Wassergehalt: 9,8%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 42,51; H 4,68; Gd 17,39; N 12,39; S 3,55;

Gefunden:

C 42,37; H 4,75; Gd 17,53; N 12,50; S 3,44.

60

65

Beispiel 21

N,N-[3,6-Diaza-3,6-bis(2-naphthalinsulfonyl)-octan-1,8-dicarbonsäure]-N',N'-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-<1-carboxylat-1-[4-(3-oxapropionsäure)]-phenyl>-methyl]-tetrahydrazid, Dinatriumsalz

22,51 g (31,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e, 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 9,24 g (15,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20c zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch RP-18 Chromatographie (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen wird in wenig Wasser gelöst, der pH mit 2 N Natronlauge auf pH 7,4 gestellt und anschließend gefriergetrocknet. Man erhält 27,31 g (86% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,1%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 44,22; H 4,21; Gd 15,65; N 9,76; Na 2,29; S 3,19;

Gefunden:

C 44,35; H 4,32; Gd 15,71; N 9,89; Na 2,38; S 3,31.

Beispiel 22

a) 2-Methoxy-6-[(4-methoxycarbonyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

15,72 g (0,1 mol) 2-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 130 mL Nitrobenzol gelöst, auf 12°C gekühlt und mit 17,3 g (0,13 mol) Aluminiumchlorid versetzt. Anschließend werden 26,6 g (0,13 mol) 4-Chlorocarbonyl-cyclohexancarbonsäure-methylester (Calaminus, W. et al., Z. Naturforsch. B, 41, 1011-1014 (1986)), gelöst in Nitrobenzol, bei 12°C langsam zugetropft, 2 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat = 3 : 1).

Ausbeute: 21,2 g (65% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 73,60; H 6,79;

Gefunden:

C 73,42; H 6,91.

b) 2-Methoxy-6-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

20,4 g (62,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 22a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 250 mL 2 N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 20,3 g (quantitativ).

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 73,06; H 6,45;

Gefunden:

C 72,92; H 6,61.

c) 2-Methoxy-6-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

15,62 g (50 mmol) der im vorstehenden Beispiel 22b beschriebenen Carbonsäure werden in Tetrahydrofuran (THF) gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt.

In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 15,0 g (65 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin-hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 20,3 g (83% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 71,29; H 6,60; N 5,73;

Gefunden:

C 71,13; H 6,88; N 5,67.

5

d) para-Nitrophenyl-Aktivester des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure

10,0 g (15,9 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (DE 196 52 386, Schering AG, (Priorität: 4.12.96)) werden in 70 mL Wasser gelöst, mit 1,28 mL (15,9 mmol) Pyridin versetzt und die Lösung gefriergetrocknet. Das erhaltene Lyophilisat wird in 120 mL Pyridin aufgenommen, mit 7,24 g (23,8 mmol) Bis-(4-nitrophenyl)carbonat versetzt und die Suspension 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt, mit Pyridin und Dichlormethan gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 11,47 g (96,2% d. Th.)

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 39,99; H 4,43; N 11,19; Gd 20,94;

Gefunden:

C 39,71; H 4,66; N 11,01; Gd 20,32.

20

e) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 2-Methoxy-6-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

25

2,44 g (5 mmol) des im Beispiel 22c beschriebenen geschützten Amins werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,18 g, quantitativ).

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,18 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

35

Ausbeute: 3,63 g (69% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 8,3%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 49,73; H 5,63; N 10,15; Gd 16,28;

Gefunden:

C 49,52; H 5,88; N 10,09; Gd 15,93.

40

Beispiel 23

45

a) N_α [4-(2-methoxynaphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)- N_ϵ (t-butoxycarbonyl)-lysin-t-butylester

15,62 g (50 mmol) der im Beispiel 22b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlormeisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 16,63 g (55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. 29, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9 : 1).

50

55

Ausbeute: 23,9 g (81% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 69,13; H 7,17; N 4,74;

Gefunden:

C 68,97; H 7,33; N 4,67.

60

b) N_α [4-(2-methoxynaphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysin

65

2,95 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 23a beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 30 mL Trifluoressigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension

über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorfältig mit Ether gewaschen und anschließend in Gegenwart von KOH im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

5 Berechnet:

C 68,16; H 7,32; N 6,36;

Gefunden:

C 68,30; H 7,13; N 6,16.

- 10 c) N_ε-Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_α[4-(2-methoxynaphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysine

15 Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,2 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 23b beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

20 Ausbeute: 4,0 g (72% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 5,3%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 50,22; H 5,75; N 9,32; Gd 14,94;

25 Gefunden:

C 50,13; H 5,89; N 9,67; Gd 14,41.

Beispiel 24

- 30 a) 2-Methoxy-6-[(4-methoxycarbonyl)benzoyl]-naphthalin

1,57 g (10 mmol) 2-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 15 mL Nitrobenzol gelöst und mit 2,88 g (13 mmol) Indiumchlorid versetzt. Anschließend werden 2,6 g (13 mmol) 4-Chlorocarbonyl-benzoesäuremethylester (Vulakh, E. et al., J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), 22, 620-627 (1986)), gelöst in Nitrobenzol, langsam zugetropft, 35 4 h bei 50°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat = 3 : 1).

Ausbeute: 1,95 g (61% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

40 Elementaranalyse:

Berechnet:

C 74,99; H 5,03;

Gefunden:

C 74,62; H 4,91.

45

- b) 2-Methoxy-6-[(4-carboxy)benzoyl]-naphthalin

2,0 g (6,25 mmol) des im vorstehenden Beispiel 24a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 25 mL 2 N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 1,9 g (quantitativ).

Elementaranalyse:

Berechnet:

55 C 74,50; H 4,61;

Gefunden:

C 74,32; H 4,60.

- c) 2-Methoxy-6-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)benzoyl]-naphthalin

60 1,53 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 24b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 1,5 g (6,5 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin-hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in 65 Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser

verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 1,94 g (80% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 71,88; H 5,82; N 5,78;

Gefunden:

C 71,70; H 5,94; N 5,66.

5

d) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)benzoyl]-naphthalin

10

2,42 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 24c beschriebenen geschützten Amins werden in 3 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroscopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,16 g, quantitativ). Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,16 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

15

20

Ausbeute: 3,43 g (65% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 9,1%.

25

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 50,04; H 5,04; N 10,21; Gd 16,38;

Gefunden:

C 49,79; H 4,88; N 10,48; Gd 15,99.

30

Beispiel 25

a) N_{α} [4-(2-methoxynaphth-6-oyl)]benzoyl)- N_{ϵ} (t-butoxycarbonyl)-lysin-t-butylester

35

15,31 g (50 mmol) der im Beispiel 24b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlormeisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 16,63 g (55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. 29, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9 : 1).

40

Ausbeute: 24,64 g (84% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

45

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 69,61; H 6,53; N 4,77;

Gefunden:

C 69,40; H 6,31; N 4,67.

50

b) N_{α} [4-(2-methoxynaphth-6-oyl)benzoyl]-lysin

2,93 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 25a beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 30 mL Trifluoressigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorgfältig mit Ether gewaschen und anschließend in Gegenwart von KOH im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

55

Ausbeute: 2,2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 68,79; H 6,47; N 6,42;

Gefunden:

C 68,60; H 6,77; N 6,48.

60

c) N_{ϵ} -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_{α} [4-(2-methoxynaphth-6-oyl)benzoyl]-lysin

65

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Tri-

thylamin und anschließend 2,2 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 25b beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3,96 g (70% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 7,3%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

10 Berechnet:

C 50,42; H 5,38; N 9,35; Gd 15,00;

Gefunden:

C 50,48; H 5,20; N 9,61; Gd 14,64.

Beispiel 26

a) 2-Methoxy-6-[(4-methoxycarbonyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

1,57 g (10 mmol) 2-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 15 mL Nitrobenzol gelöst und mit 2,88 g (13 mmol) Indiumchlorid versetzt. Anschließend werden 3,23 g (13 mmol) 1,4-naphthalin-dicarbonsäuremonochlorid-monomethylester (Frischkorn, Hans et al., Ger. Offen. (1978), DE 27 15 567), gelöst in Nitrobenzol, langsam zugetropft, 4 h bei 50°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat = 4 : 1).

Ausbeute: 2,53 g (68% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 77,40; H 5,41;

30 Gefunden:

C 77,10; H 5,33.

b) 2-Methoxy-6-[(4-carboxy)naphth-1-oyl]-naphthalin

2,33 g (6,25 mmol) des im vorstehenden Beispiel 26a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 25 mL 2 N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g (quantitativ).

40 Elementaranalyse:

Berechnet:

C 77,08; H 5,06;

Gefunden:

C 76,90; H 5,31.

c) 2-Methoxy-6-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

1,79 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 26b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 1,5 g (6,5 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin-hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2,36 g (88% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

60 Berechnet:

C 73,86; H 6,01; N 5,22;

Gefunden:

C 73,70; H 5,94; N 5,47.

65 d) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[(4-2-aminoethyl)-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

2,68 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 26c beschriebenen geschützten Amins werden in 3 mL HBr/Eisessig

gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,42 g, quantitativ). Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,42 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 3 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3,81 g (69% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 8,3%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 52,21; H 5,18; N 9,69; Gd 15,54;

Gefunden:

C 51,94; H 5,11; N 9,67; Gd 15,28.

Beispiel 27

a) 2-Dimethylamino-6-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

7,81 g (25 mmol) der im Beispiel 22b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 5,1 g (100 mmol) Lithium-dimethylamid (Aldrich) 8 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Ethylacetat und wäßriger Zitronensäurelösung verteilt und die organische Phase schließlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Diisopropylether/Eisessig = 19 : 1).

Ausbeute: 3,66 g (45% d. Th.).

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 73,82; H 7,12; N 4,30;

Gefunden:

C 74,10; H 6,88; N 4,07.

b) N_α [4-(2-dimethylaminonaphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)- N_ϵ (benzloxycarbonyl)-lysine-methylester

1,63 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 27a beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlormeisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 1,62 g (5,5 mmol) H-Lys(Z)-OMe (Slotin, L. A. et al., Can. J. Chem. 55, 4257-66 (1977)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9 : 1).

Ausbeute: 2,59 g (86% d. Th.).

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 69,86; H 7,20; N 6,98;

Gefunden:

C 69,91; H 7,44; N 6,67.

c) N_ϵ -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysine

3,01 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 27b beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrobromid wird anschließend in Methanol gelöst, mit 25 mL 2 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das organische Lösungsmittel abgedampft, die wäßrige Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 8,5 eingestellt und zur Trockne eingedampft. Das entstandene N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysine wird ohne weitere Reinigung umgesetzt (2,3 g, quantitativ).

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,3 g (5 mmol) des beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft und in wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mit 4 mL

DE 100 02 939 C 1

Anionenaustauscher IRA 410 (OH⁻-Form) versetzt, filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,1 g (72% d. Th.).

Wassergehalt (Karl Fischer): 7,3%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

5 Berechnet:

C 50,74; H 5,96; N 10,52; Gd 14,76;

Gefunden:

C 50,43; H 5,96; N 10,67; Gd 14,21.

10

Beispiel 28

a) N_α[4-(2-methoxynaphth-6-oyl)naphth-1-oyl]-N_ε(t-butoxycarbonyl)-lysin-t-butylester

17,92 g (50 mmol) der im Beispiel 26b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von
15 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlora-
meisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 16,63 g
(55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. 29, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF
zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend
20 wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organi-
sche Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat
getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Et-
hanol = 10 : 1).

Ausbeute: 31,94 g (79% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

25 Berechnet:

C 71,45; H 6,63; N 4,39;

Gefunden:

C 71,10; H 6,39; N 4,66.

30

b) N_α[4-(2-methoxynaphth-6-oyl)naphth-1-oyl]-lysin

3,19 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 28a beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 30 mL Trifluor-
essigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension
über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorgfältig mit Ether gewaschen und anschließend in Gegenwart von KOH
35 im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 2,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 71,29; H 6,60; N 5,73;

40 Gefunden:

C 71,21; H 6,77; N 5,48.

c) N_ε-Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-te-
traazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und N_α[4-(2-methoxynaphth-6-oyl)naphth-1-oyl]-lysin

45

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Tri-
ethylamin und anschließend 2,5 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 28b beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die
Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand
wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Ami-
con®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert
50 (Laufmittel: Methanol/Wasser = 3 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und
gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5,0 g (83% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 8,9%.

55 Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 52,40; H 5,50; N 8,91; Gd 14,29;

Gefunden:

C 52,48; H 5,70; N 8,69; Gd 14,04.

60

Beispiel 29

a) 2-Dimethylamino-6-[(4-carboxy)benzoyl]-naphthalin

7,66 g (25 mmol) der im Beispiel 24b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 5,1 g
(100 mmol) Lithium-dimethylamid (Aldrich) 8 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raum-
temperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Ethylacetat und wäßriger, Zi-
tronensäurelösung verteilt und die organische Phase schließlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrock-

DE 100 02 939 C 1

net. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Diisopropylether/Eisessig = 19 : 1).

Ausbeute: 3,83 g (48% d. Th.).

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 75,22; H 5,37; N 4,39;

Gefunden:

C 75,10; H 5,13; N 4,22.

b) N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]benzoyl)- N_ϵ (benzyloxycarbonyl)-lysin-methylester

1,60 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 29a beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlormeisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 1,62 g (5,5 mmol) H-Lys(Z)-OMe (Slotin, L. A. et al., Can. J. Chem. 55, 4257-66 (1977)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9 : 1).

Ausbeute: 2,44 g (82% d. Th.).

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 70,57; H 6,26; N 7,05;

Gefunden:

C 70,80; H 6,41; N 7,27.

c) N_ϵ -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]benzoyl)-lysin

2,98 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 29b beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrobromid wird anschließend in Methanol gelöst, mit 25 mL 2 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das organische Lösungsmittel abgedampft, die wäßrige Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 8,5 eingestellt und zur Trockne eingedampft. Das entstandene N_α [4-(2-dimethylamino-naphth-6-oyl)]benzoyl)-lysin wird ohne weitere Reinigung umgesetzt (2,2 g, quantitativ). Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,2 g (5 mmol) des beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft und in wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mit 4 mL Anionenaustauscher IRA 410 (OH⁻-Form) versetzt, filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,66 g (80% d. Th.).

Wassergehalt (Karl Fischer): 9,0%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 51,03; H 5,42; N 10,58; Gd 14,85;

Gefunden:

C 50,76; H 5,21; N 10,67; Gd 14,40.

Beispiel 30

a) 1-Methoxy-4-[(4-methoxycarbonyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

15,72 g (0,1 mol) 1-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 130 mL Nitrobenzol gelöst, auf 12°C gekühlt und mit 17,3 g (0,13 mol) Aluminiumchlorid versetzt. Anschließend werden 26,6 g (0,13 mol) 4-Chlorocarbonyl-cyclohexancarbonsäure-methylester (Calaminus, W. et al., Z. Naturforsch. B, 41, 1011-1014 (1986)), gelöst in Nitrobenzol, bei 12°C langsam zugetropft, 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat = 3 : 1).

Ausbeute: 22,5 g (69% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 73,60; H 6,79;

Gefunden:

C 73,73; H 6,54.

DE 100 02 939 C 1

b) 1-Methoxy-4-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

20,4 g (62,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 30a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 250 mL 2 N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verdünnter Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 20,3 g (quantitativ).

Elementaranalyse:

Berechnet:

10 C 73,06; H 6,45;

Gefunden:

C 72,81; H 6,22.

c) 1-Methoxy-4-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

15 15,62 g (50 mmol) der im vorstehenden Beispiel 30b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 15,0 g (65 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethyldiamin-hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 19,6 g (80% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 71,29; H 6,60; N 5,73;

30 Gefunden:

C 71,40; H 6,42; N 5,49.

d) para-Nitrophenyl-Aktivester des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure

35 9,79 g (15,9 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (DE 196 52 386, Schering AG, (Priorität: 4.12.96)) werden in 70 mL Wasser gelöst, mit 1,28 mL (15,9 mmol) Pyridin versetzt und die Lösung gefriergetrocknet. Das erhaltene Lyophilisat wird in 120 mL Pyridin aufgenommen, mit 7,24 g (23,8 mmol) Bis-(4-nitrophenyl)carbonat versetzt und die Suspension 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Feststoff abgesaugt, mit Pyridin und Dichlormethan gewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 11,0 g (93,9% d. Th.).

Elementaranalyse:

Berechnet:

45 C 39,12; H 4,24; N 11,41; Gd 21,34;

Gefunden:

C 39,61; H 4,30; N 11,77; Gd 20,87.

e) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1-Methoxy-4-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

2,44 g (5 mmol) des im Beispiel 30c beschriebenen geschützten Amins werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,18 g, quantitativ).

55 Zu 5,53 g (7,5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 30d beschriebenen Gd-Komplex-aktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,18 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3,58 g (70% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 7,0%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 49,20; H 5,50; N 10,30; Gd 16,52;

Gefunden:

C 49,00; H 5,41; N 10,53; Cd 16,22.

5

Beispiel 31

a) 1-Dimethylamino-4-[(4-carboxy)cyclohexylcarbonyl]-naphthalin

10

7,81 g (25 mmol) der im Beispiel 30b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 5,1 g (100 mmol) Lithium-dimethylamid (Aldrich) 8 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Ethylacetat und wäßriger Zitronensäurelösung verteilt und die organische Phase schließlich mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Diisopropylether/Eisessig = 19 : 1).

15

Ausbeute: 4,0 g (49% d. Th.).

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 73,82; H 7,12; N 4,30;

Gefunden:

C 74,07; H 7,11; N 4,44.

20

b) N_α [4-(1-dimethylamino-naphth-4-oyl)]cyclohexylcarbonyl)- N_ϵ (benzloxycarbonyl)-lysin-methylester

1,63 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 31a beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlormeisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 1,62 g (5,5 mmol) H-Lys(Z)-OMe (Slotin, L. A. et al., Can. J. Chem. 55, 4257-66 (1977)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 9 : 1).

25

Ausbeute: 2,71 g (90% d. Th.).

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 69,86; H 7,20; N 6,98;

Gefunden:

C 69,61; H 7,08; N 6,89.

35

c) N_ϵ -Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und N_α [4-(1-dimethylamino-naphth-4-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysin

40

3,01 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 31b beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 25 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Hydrobromid wird anschließend in Methanol gelöst, mit 25 mL 2 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das organische Lösungsmittel abgedampft, die wäßrige Lösung mit verd. Salzsäure auf pH 8,5 eingestellt und zur Trockne eingedampft. Das entstandene N_α [4-(1-dimethylamino-naphth-4-oyl)]cyclohexylcarbonyl)-lysin wird ohne weitere Reinigung umgesetzt (2,3 g, quantitativ).

45

Zu 5,53 g (7,5 mmol) des in Beispiel 30d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,3 g (5 mmol) des beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 2 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft und in wenig Wasser aufgenommen. Die Lösung wird mit 4 mL Anionenaustauscher IRA 410 (OH⁻-Form) versetzt, filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

50

Ausbeute: 4,3 g (74% d. Th.).

Wassergehalt (Karl Fischer): 10,0%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

60

Berechnet:

C 50,27; H 5,85; N 10,66; Gd 14,96;

Gefunden:

C 50,40; H 5,62; N 10,40; Gd 14,55.

65

Beispiel 32

a) 1-Methoxy-4-[(4-methoxycarbonyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

5 1,57 g (10 mmol) 1-Methoxynaphthalin werden unter Stickstoff in 15 mL Nitrobenzol gelöst und mit 2,88 g (13 mmol) Indiumchlorid versetzt. Anschließend werden 3,23 g (13 mmol) 1,4-naphthalin-dicarbonsäuremonochlorid-monomethylester (Frischkorn, Hans et al., Ger. Offen. (1978), DE 27 15 567), gelöst in Nitrobenzol, langsam zugetropft, 4 h bei 50°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt die Mischung auf eiskalte konz. Salzsäure und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigte organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat = 4 : 1).

Ausbeute: 2,64 g (71% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

15 C 77,40; H 5,41;

Gefunden:

C 77,42; H 5,19.

b) 1-Methoxy-4-[(4-carboxy)naphth-1-oyl]-naphthalin

20 2,33 g (6,25 mmol) des im vorstehenden Beispiel 32a beschriebenen Methylesters werden in Dioxan gelöst und nach Zugabe von 25 mL 2 N NaOH über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und verd. Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

25 Ausbeute: 2,2 g (quantitativ).

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 77,08; H 5,06;

Gefunden:

30 C 76,81; H 5,16.

c) 1-Methoxy-4-[(4-[2-benzyloxycarbonylaminoethyl]-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

35 1,79 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 32b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 2 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 0,64 mL (5 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. In einem anderen Gefäß werden gleichzeitig 1,5 g (6,5 mmol) N-(Benzyloxycarbonyl)ethylendiamin-hydrochlorid (Eisenbrand, G. et al., Synthesis 1996, 1246-1258) in Dichlormethan aufgenommen, zweimal mit verdünnter Natronlauge ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das verbleibende Öl wird in THF gelöst und zu der oben beschriebenen Reaktion bei -15°C zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird aus Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 2,25 g (84% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

45 Elementaranalyse:

Berechnet:

C 73,86; H 6,01; N 5,22;

Gefunden:

C 73,53; H 5,81; N 5,23.

50 d) Amid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1-Methoxy-4-[(4-[2-aminoethyl]-carbamoyl)naphth-1-oyl]-naphthalin

55 2,68 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 32c beschriebenen geschützten Amins werden in 3 mL HBr/Eisessig gelöst und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 mL Ether wird die entstandene Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das hygroskopische Hydrobromid wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt (2,42 g, quantitativ). Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,42 g (5 mmol) des Amin-Hydrobromids gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausge-rührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und zur Entfernung niedermolekularer Bestandteile über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 3 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

65 Ausbeute: 4,31 g (78% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

Wassergehalt (Karl Fischer): 8,3%.

DE 100 02 939 C 1

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 52,21; H 5,18; N 9,69; Gd 15,54;

Gefunden:

C 52,05; H 4,94; N 9,88; Gd 15,12.

5

Beispiel 33

a) $N_\alpha[4-(1\text{-methoxynaphth-4-oyl})\text{naphth-1-oyl}]\text{-N}_\epsilon(\text{t-butoxycarbonyl})\text{-lysine-t-butylester}$

10

17,92 g (50 mmol) der im Beispiel 32b beschriebenen Carbonsäure werden in THF gelöst und nach Zugabe von 20 mL Triethylamin im Aceton/Eisbad auf -15°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 6,43 mL (50 mmol) Chlormeisensäure-isobutylester zugetropft und 15 Minuten gerührt. Zu dieser Suspension werden bei -15°C 16,63 g (55 mmol) H-Lys(Boc)-OtBu (Wakimasu, M. et al., Chem. Pharm. Bull. 29, 2592-2597 (1981)) in möglichst wenig THF zugetropft. Man läßt 2 Stunden bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend wird die Suspension zur Trockne eingedampft, der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit verd. Salzsäure und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen in vacuo wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Ethylacetat/Ethanol = 10 : 1).

15

Ausbeute: 34,4 g (85% d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

20

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 71,45; H 6,63; N 4,39;

Gefunden:

C 71,39; H 6,41; N 4,28.

25

b) $N_\alpha[4-(1\text{-methoxynaphth-4-oyl})\text{naphth-1-oyl}]\text{-lysine}$

3,19 g (5 mmol) der im vorstehenden Beispiel 33a beschriebenen geschützten Aminosäure werden in 30 mL Trifluoressigsäure suspendiert und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 200 mL Ether wird die Suspension über Nacht gerührt, der Niederschlag abfiltriert, sorgfältig mit Ether gewaschen und anschließend in Gegenwart von KOH im Hochvakuum auf Gewichtskonstanz getrocknet.

30

Ausbeute: 2,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 71,29; H 6,60; N 5,73;

Gefunden:

C 71,04; H 6,41; N 5,70.

35

c) $N_\epsilon\text{-Lysinamid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der } 10\text{-[4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure} \text{ und } N_\alpha[4-(1\text{-methoxynaphth-4-oyl})\text{naphth-1-oyl}]\text{-lysine}$

40

Zu 5,63 g (7,5 mmol) des in Beispiel 22d beschriebenen Gd-Komplexaktivesters in 75 mL DMF werden 3 mL Triethylamin und anschließend 2,5 g (5 mmol) des im vorstehenden Beispiel 33b beschriebenen Lysinderivats gegeben. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eine Stunde mit Aktivkohle ausgerührt. Es wird von der Kohle abfiltriert und über eine Amicon®-Ultrafiltrationsmembran YC 05 (cut off: 500 Da) ultrafiltriert. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methanol/Wasser = 3 : 1). Die vereinigten Fraktionen werden eingedampft, in Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet.

45

Ausbeute: 4,7 g (78% d. Th.) eines farblosen Pulvers.

50

Wassergehalt (Karl Fischer): 8,5%.

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 52,40; H 5,50; N 8,91; Gd 14,29;

Gefunden:

C 52,18; H 5,35; N 8,88; Gd 13,96.

55

Beispiel 34

Herstellung von Mangan(II)- und Eisen(III)-Komplexen

60

Die Herstellung der Mangan- und Eisenkomplexe erfolgt aus den zuvor beschriebenen Gadoliniumkomplexen. Hierzu werden z. B. 10 mmol einer Gd-Komplexverbindung in 100 ml Wasser gelöst und pro Gd-Ion 2 Äquivalente Oxalsäure zugegeben. Man versetzt mit 1 ml konz. Salzsäure und rührt 3 Stunden bei 70°C .

Man kühlt auf 0°C ab, filtriert vom ausgefallenen Gadoliniumoxalat ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an RP-18 gereinigt (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran).

65

Die so erhaltenen Komplexbildner werden in Wasser gelöst und entweder mit frisch gefälltem Eisen(III)hydroxid oder mit Mangancarbonat bei 80°C (3 Stunden) umgesetzt. Im Falle von Mangan wird noch abschließend der pH der Lösung

auf pH 7,4 gebracht (mit NaOH).

Die Lösungen werden filtriert und anschließend gefriergetrocknet.

Man erhält die Eisen(III)-Komplexe als dunkelgelb bis braune amorphe Feststoffe. Die Mangan(II)-Komplexe sind farblose amorphe Feststoffe.

Beispiel 35

Bestimmung der Relaxivity R_1 [$L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$] und der R_2 [$L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$]

- 10 Gerät: Minispec PC 20
Messung bei 40°C; 0,47 Tesla
T1-Sequenz: 180°-T1-90°, Inversion Recovery

Substanz	Konz. im Ansatz [mmol/L]	Medium	R_1	R_2
4	0.22 – 0.88 $n = 3$	Rinder- plasma	$17,0 \pm 0,1$	$20,2 \pm 0,6$
11	0.22 – 0.88 $n = 3$	Rinder- plasma	$22,8 \pm 0,8$	$29,2 \pm 1,1$
1c, DE 4232925	0.05 – 0.5 $n = 3$	Rinder- plasma	$15,3 \pm 0,3$	$16,3 \pm 0,2$

MRI-Experimente an Tieren mit induziertem Myokardinfarkt

Die Anreicherung im Myokardinfarkt und das nekroseselektive Enhancement wurde nach einmaliger intravenöser Applikation der Substanz von Beispiel 13 an Tieren mit experimentell erzeugtem Myokardinfarkt untersucht.

Die Induktion der Herzinfarkte erfolgte an narkotisierten (Domitor®/Dormicum®, i. m.) Ratten (Shoe. Wistar, Schering SPF, ca. 300 g Körpergewicht) durch Okklusion der linken Koronararterie. Die Kontrastmittelapplikation (Dosis: 100 μ mol Gd pro kg Körpergewicht) erfolgte jeweils ca. 24 h nach der Infarktinduktion. Die Tiere wurden ca. 24 h nach Substanzapplikation (im MR-Tomographen) durch eine Narkotikaüberdosis getötet und sofort MR-tomographisch (Siemens Allegra, 1.5 Tesla; SE-Sequenz, T_R : 400 ms, T_E : 6 ms, NEX: 4, Ma: 128 · 128, FOV: 7 · 7 cm, SD \approx 2.5 mm, je 1 Schicht axial) untersucht. Zur Verifizierung des Infarktes (Größe und Lage) wurde direkt nach den MRT-Experimenten das Herz präpariert, in Scheiben geschnitten und anschließend eine NBT(nitro blue tetrazolium chlorid)Vital-Färbung durchgeführt. Für die Quantifizierung der Substanzanreicherung wurden, basierend auf der Färbungsreaktion, die vitalen (gefärbt) Myokardareale von den nekrotischen (ungefärbt) separiert und für die Metallgehaltsbestimmung entsprechend aufgearbeitet. Die Bestimmung der Metallgehalte erfolgte mittels "inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy" (ICP-AES). Die Infarktanreicherung wurde aus den Gd-Konzentrationen in den Geweben wie folgt berechnet: Infarktanreicherung = Gd-Konzentration im Infarktareal/Gd-Konzentration im "normalen" Myocard.

Ohne Substanzapplikation ist das infarzierte Areal im MR-Tomogramm nicht vom "normalen" Myocard zu unterscheiden, da sich beide Areale isointens darstellen (s. Abbildung 1; in vivo MRT eines Tieres ohne KM-Applikation). Nach Applikation der Substanz war jeweils ein deutliches Enhancement im nekrotischen Areal des Myokards festzustellen (s. Abbildung 2) und der Infarkt konnte sehr gut vom intakten (vitalen) Myocard abgegrenzt werden. Die Kontrastierung des nekrotischen Areals im MRT-Experiment korrelierte sehr gut mit den Ergebnissen der histologischen NBT("Vital"-)Färbung. Der Anreicherungsfaktor (Infarkt/"normales" Myocard) wurde zu 3.6 ± 0.4 bestimmt.

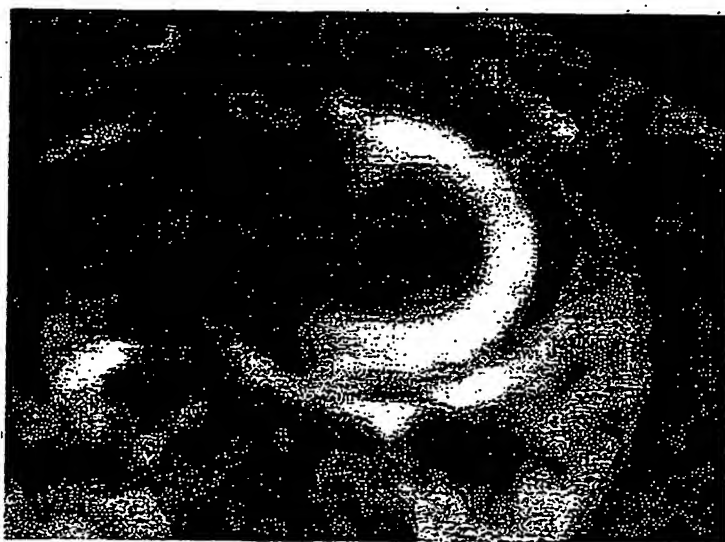
Abb. 1

Ohne Kontrastmittel (in vivo MRI)



Abb. 2

ca. 24 h p. i. (post mortem MRI)



Beispiel 37

a) 2-Brom-terephthalsäure-mono-tbutylmonoester

50 g (184,4 mmol) 2-Brom-4-methyl-benzoesäure-tbutylester [dargestellt aus dem Säurechlorid durch Veresterung mit tButanol analog Org. Synth. Coll. Vol. III, 142 (1955); IV, 263 (1963)] und 63,2 g (400 mmol) Kaliumpermanganat werden in 400 ml Wasser suspendiert und auf 50°C erhitzt. Man rührt 8 Stunden bei 50°C. Man filtriert vom ausgefallenen Braunstein ab und stellt den pH-Wert des Filtrats mit 2 N Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 2,8. Man extrahiert 2 mal mit 300 ml Essigsäureethylester, vereinigt die organischen Phasen, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zu Trockne ein.

DE 100 02 939 C 1

Ausbeute: 54,2 g (98% der Theorie) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 48,02; H 4,03; Br 26,62;

5 Gefunden:

C 48,14; H 4,10; Br 26,81.

b) 2-Brom-terephthalsäure-4-(8-chinolinyler)-tbutylester

10 50 g (166,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33a und 24,2 g (166,6 mmol) 8-Hydroxychinolin werden in 500 ml Dichlormethan gelöst. Bei 0°C gibt man 34,4 g (166,6 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 5 Stunden bei 0°C. Man läßt auf Raumtemperatur kommen, filtriert den ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Diethylether/n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 60,0 g (87% der Theorie).

15 Elementaranalyse:

Berechnet:

C 60,88; H 4,38; Br 19,29;

Gefunden:

C 60,99; H 4,50; Br 19,16.

20

c) 2-Methoxy-6-[(3-brom-4-tbutyloxycarbonyl)-benzoyl]-naphthalin

Zu einer Grignard-Lösung, hergestellt aus 3,65 g (150 mmol) Magnesium und 35,69 g (150 mmol) 2-Methoxy-6-brom-naphthalin in 200 ml Tetrahydrofuran, tropft man bei -50°C eine Lösung von 62,14 g (150 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33b, gelöst in 200 ml Tetrahydrofuran zu. Man rührt 3 Stunden bei -50°C und läßt anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 800 ml Wasser zu und stellt durch Zugabe von Zitronensäure auf pH 3,5. Es wird 2 mal mit 500 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 20 : 1).

30 Ausbeute: 35,8 g (81% der Theorie) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 62,60; H 4,80; Br 18,11;

Gefunden:

35 C 62,48; H 4,91; Br 18,02.

d) 2-Methoxy-6-[[2-methoxycarbonyl)-ethyl-4-tbutyloxycarbonyl]-benzoyl]-naphthalin

Zu einer Mischung aus 44,13 g (100 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33c 11,56 g (10 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4859; J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 7292) und 30,4 g (300 mmol) Triethylamin in 400 ml Dimethylformamid gibt man 25,8 g (300 mmol) Acrylsäuremethylester und rührt 5 Stunden bei 70°C. Man gibt 500 ml Wasser zu und läßt auf Raumtemperatur kommen. Man stellt durch Zugabe von 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 6 und extrahiert 2 mal mit 500 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 300 ml Methanol gelöst und 5 g Palladium-Katalysator (10 Pd/C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur unter Normaldruck. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester = 20 : 1).

Ausbeute: 33,64 g (75% der Theorie) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

50 Berechnet:

C 72,30; H 6,29;

Gefunden:

C 72,42; H 6,40.

55

e) 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-tbutyloxycarbonyl]-benzoyl]-naphthalin

Zu einer Lösung aus 24,43 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33d, gelöst in 100 ml Methanol, gibt man 5,51 g (110 mmol) Hydrazinhydrat zu und kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Man destilliert die Hälfte des Lösungsmittels im Vakuum ab und kühlt auf 0°C ab. Dabei kristallisiert die Titelverbindung aus. Man filtriert ab und trocknet im Vakuum bei 40°C.

Ausbeute: 40,8 g (91% der Theorie) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

Berechnet:

C 69,63; H 6,29; N 6,25;

65 Gefunden:

C 69,76; H 6,38; N 6,37.

f) Hydrazid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-*t*butyloxycarbonyl]-benzoyl]-naphthalin

20 g (31,76 mmol) Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-aza-butyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Gd-Gly-Me-DOTA, DE 196 52 386), 2,69 g (63,52 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Anschließend gibt man 14,24 g (31,76 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 33e zu und rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur. Man kühlt auf 10°C ab und gibt 9,83 g (47,64 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionslösung in ein Gemisch aus 1000 ml Aceton/1000 ml Diethylether und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen erhält man 27,95 g (83% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 8,5%.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 50,98; H 5,32; Gd 14,83; N 9,25;

Gefunden:

C 51,11; H 5,44; Gd 14,95; N 9,37.

g) Hydrazid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-carboxy]-benzoyl]-naphthalin, Natriumsalz

21,21 g (20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33f werden in 150 ml Trifluoressigsäure gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril/Tetrahydrofuran). Nach Eindampfen der Fraktionen im Vakuum, wird der Rückstand in 400 ml Wasser gelöst und der pH-Wert durch Zugabe von 2 N Natronlauge auf pH 7,6 gestellt. Die Lösung wird filtriert und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 19,46 g (95% der Theorie) eines farblosen, amorphen Pulvers.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 48,09; H 4,43; N 9,57; Gd 15,36; Na 2,24;

Gefunden:

C 48,00; H 4,50; N 9,69; Gd 15,51; Na 2,31.

Beispiel 38

a) Hydrazid-Konjugat aus dem Gadolinium-Komplex der 10-[4-carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] und 2-Methoxy-6-[[3-(2-hydrazinocarbonyl)-ethyl-4-carboxy]-cyclohexylcarbonyl]-naphthalin, Natriumsalz

Zu einer Lösung aus 21,21 g (20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33f in 200 ml Wasser gibt man 10 g Raney-nickel und hydriert bei 50°C und einem Druck von 3 bar Wasserstoff im Autoklaven. Man filtriert vom Nickel ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Wasser/Acetonitril). Die Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 18,95 g (92% der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Berechnet:

C 47,80; H 4,99; N 9,52; Gd 15,27; Na 2,23;

Gefunden:

C 47,65; H 5,10; N 9,66; Gd 15,40; Na 2,30.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

Ar-(L-K)_n,

worin

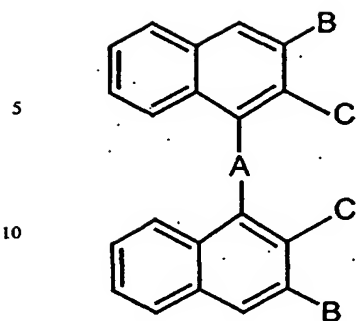
K einen cyclischen Metallkomplex,

L einen Linker,

Ar einen aromatischen Rest, der mindestens zwei aromatische Ringe enthält, und

n die Ziffern 1 oder 2 bedeuten,

Ar für einen Rest



15

mit der Bedeutung

A: eine direkte Bindung,

eine Methylengruppe $-\text{CH}_2-$,eine Dimethylenethergruppe $-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-$,

20

B: ein Wasserstoffatom,

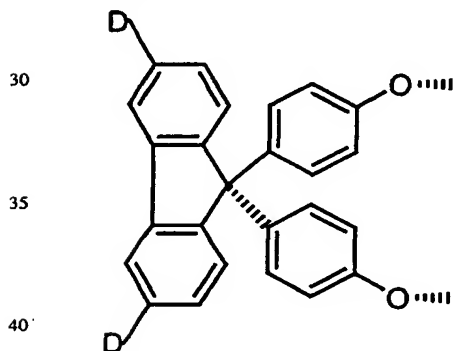
eine Carbonylgruppe $-\text{CO}-$,C: eine Hydroxylgruppe $-\text{OH}$,eine Sauerstofffunktion $-\text{O}-$,

25

eine Ethergruppe $-\text{OR}^1$, worin R^1 einen Alkylrest mit 1–3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

wobei die Substituenten B und C im Molekül jeweils identisch sind,

für einen Rest

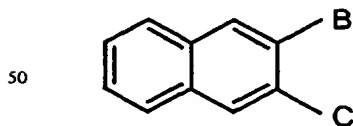


mit der Bedeutung

45 D: ein Wasserstoffatom,

eine Ethergruppe $-\text{OR}^1$, mit R^1 in der oben genannten Bedeutung,

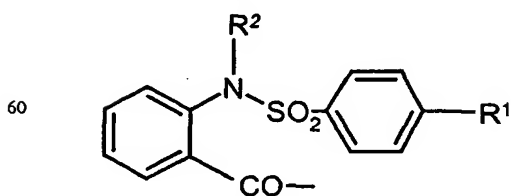
für einen Rest



mit der Bedeutung

B und C wie oben beschrieben,

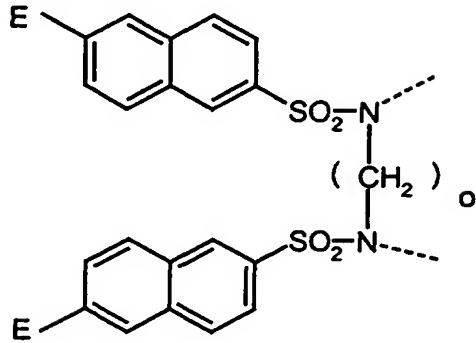
für einen Rest



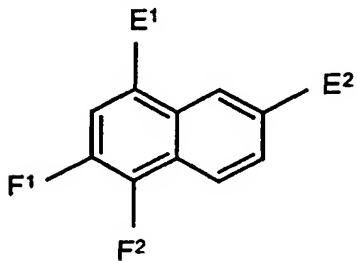
mit der Bedeutung

 R^1 : wie oben beschrieben, R^2 : ein Wasserstoffatom,eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe,

einen Essigsäurerest $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,
für einen Rest

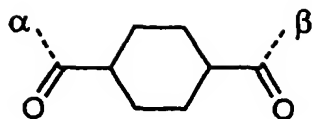


mit der Bedeutung
E: ein Wasserstoffatom,
eine Ethergruppe $-\text{OR}^1$,
eine Dialkylaminogruppe $\text{N}(\text{R}^1)_2$, wobei R^1 die oben genannte Bedeutung hat,
o: eine Zahl zwischen 2-10,
für einen Rest

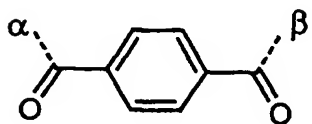


mit der Bedeutung
 E^1, E^2 : unabhängig voneinander in der Bedeutung von E,
 F^1, F^2 : unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom H oder die Reste

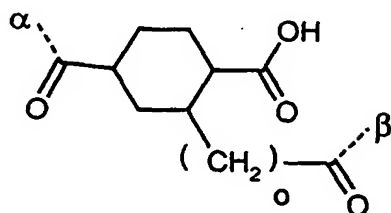
5



10

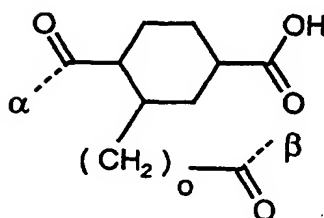


15



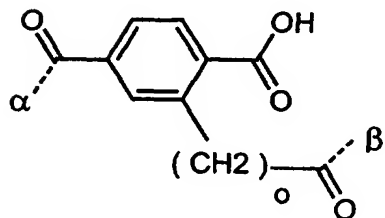
20

25



30

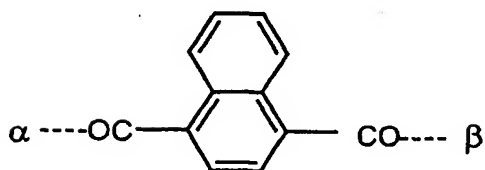
35



40

45

50



mit o in der oben genannten Bedeutung

55

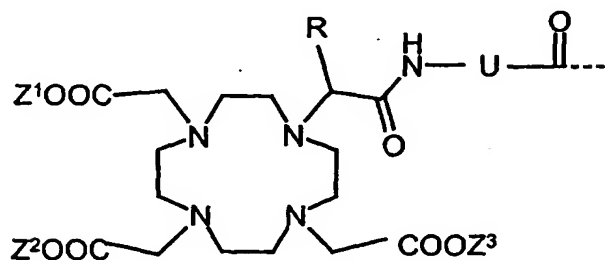
und der Maßgabe, daß einer der Substituenten F¹ oder F² für ein Wasserstoffatom steht und daß α die Bindungsstelle in Richtung zum Aromaten und β die Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex bezeichnet,

L für einen Linker in der Bedeutung einer Hydrazingruppe -NHNH-, einer C₂-C₂₀-Kohlenstoffkette mit terminalen -NH, die linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann und gegebenenfalls durch 1-6 Sauerstoffatome, 1-2 Phenylgruppen, durch 1-2 Cyclohexylidengruppen, durch 1-2 Gruppen -NH-CO- oder -CONH-, durch 1-2 Gruppen -CH₂CONHNH- oder -NHNHCOCH₂ unterbrochen und gegebenenfalls substituiert ist mit 1-2 Hydroxylgruppen mit 1-2 Methoxygruppen, mit 1-2 Carboxygruppen, und

60

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II

65



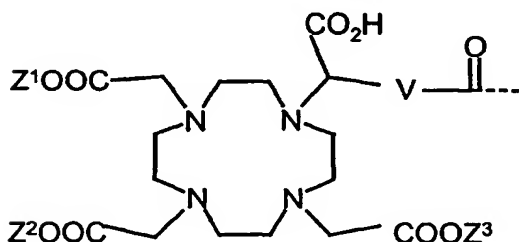
(II)

mit der Bedeutung

R: ein Wasserstoffatom,
eine Methylgruppe,

Z¹, Z², Z³: ein Metallionenequivalent der Ordnungszahlen 25, 26 sowie 58–70,

U: eine C₁–C₁₀-Kohlenstoffkette, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, gegebenenfalls durch 1–2 Sauerstoffatome, durch eine Phenylengruppe, durch eine Cyclohexylidengruppe, durch ein oder zwei Gruppen -NH-CO- oder -CONH- unterbrochen, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei -CO₂H-Gruppen, mit ein bis drei Hydroxylgruppen, ein bis drei Methoxy- oder Alkoxygruppen, oder für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel III



(III)

mit der Bedeutung

Z¹, Z², Z³: wie oben angegeben,

V: eine Phenyl-, Phenyloxymethyl-, -δ-C₆H₄-O-CH₂-γ-Gruppe, wobei γ die Bindungsstelle in Richtung zum Aromaten und δ die Bindungsstelle in Richtung zum Metallkomplex angibt, eine C₁–C₂₀-Kohlenstoffkette, linear oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt, gegebenenfalls unterbrochen durch ein bis zwei Sauerstoffatome, durch eine Phenylengruppe, durch eine Cyclohexylidengruppe, durch ein oder zwei Gruppen -NH-CO- oder CONH-, gegebenenfalls substituiert mit ein bis zwei -CO₂H-Gruppen mit ein bis drei Hydroxylgruppen, ein bis drei Methoxy- oder Alkoxygruppen

steht.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

L für einen Rest

-NH-NH-

γ-CH₂-CONH-NH-δ

-NH-CH₂CH₂-NH-

-NH-CH₂CH₂CH₂CH₂-NH-

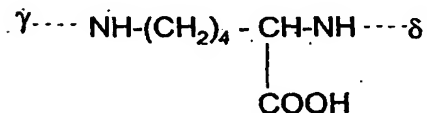
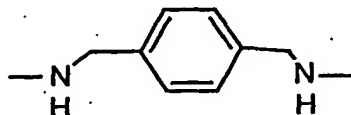
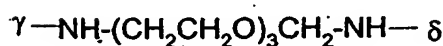
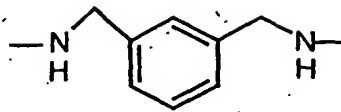
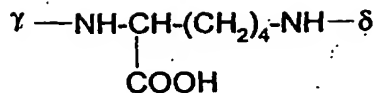
-NH-(CH₂)₃-NH-

-NH-(CH₂)₅-NH-

-NH-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-

γ-NH-(CH₂)ₖ-CONH-(CH₂)ₘ-NH-δ mit k = 1–10; m = 0–10,

γ-NH-(CH₂CH₂O)₂-CH₂CH₂NH-δ



steht.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß U für eine Gruppe

-CH₂-

-CH₂CH₂-

-C₆H₄-

-CH₂-O-CH₂CH₂-

steht.

4. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß V für eine Gruppe

-CH₂-O-C₆H₄-

-C₆H₄-

-CH₂CH₂-

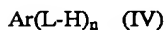
-CH₂-

steht.

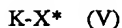
5. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Zentralion des Metallkomplexes K ein Gadolinium-, Eisen- oder Manganion ist.

6. Verwendung von mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung von pharmazeutischen Mitteln.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel IV



mit Komplexen oder Komplexbildnern der allgemeinen Formel V



worin

Ar, L, K und n die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und X* für eine Hydroxygruppe oder eine die Carbonsäure aktivierende Gruppe steht, umgesetzt und gegebenenfalls (sofern K-X* für einen Komplexbildner steht) anschließend in an sich bekannter Weise mit einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 25, 26 oder 58-70 umgesetzt und gegebenenfalls anschließend in den so erhaltenen Komplexen noch vorhandene acide Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

IMAGES ARE

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.